

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2002 年 7 月 4 日 (04.07.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/051412 A1

(51) 国際特許分類: A61K 31/4365, 31/616, A61P 7/02

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/11201

(22) 国際出願日: 2001 年 12 月 20 日 (20.12.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2000-392983
2000 年 12 月 25 日 (25.12.2000) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 三共株式会社 (SANKYO COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3 丁目 5 番 1 号 Tokyo (JP). 宇部興産株式会社 (UBE INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒755-8633 山口県宇部市大字小串 1 9 7 8 番地の 9 6 Yamaguchi (JP).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 浅井 史敏 (ASAI, Fumitoshi) [JP/JP]; 〒140-8710 東京都品川区広町 1 丁目 2 番 5 8 号 三共株式会社内 Tokyo (JP).

杉立 収寛 (SUGIDACHI, Atsuhiko) [JP/JP]; 〒140-8710 東京都品川区広町 1 丁目 2 番 5 8 号 三共株式会社内 Tokyo (JP). 小川 武利 (OGAWA, Taketoshi) [JP/JP]; 〒140-8710 東京都品川区広町 1 丁目 2 番 5 8 号 三共株式会社内 Tokyo (JP). 井上 輝比古 (INOUE, Teruhiko) [JP/JP]; 〒755-0067 山口県宇部市大字小串 1 9 7 8 番地の 5 宇部興産株式会社 宇部研究所内 Yamaguchi (JP).

(74) 代理人: 中村 稔, 外 (NAKAMURA, Minoru et al.); 〒100-8355 東京都千代田区丸の内 3 丁目 3 番 1 号 新東京ビル Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AU, BR, CA, CN, CO, CZ, HU, ID, IL, IN, KR, MX, NO, NZ, PH, PL, RU, SG, SK, US, VN, ZA.

(84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: MEDICINAL COMPOSITIONS CONTAINING ASPIRIN

(54) 発明の名称: アスピリンを含有する医薬組成物

(57) Abstract: Medicinal compositions containing as the active ingredients 2-acetoxy-5-(α -cyclopropylcarbonyl-2-fluorobenzyl)-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridine or its pharmacologically acceptable salt and aspirin. Because of having excellent inhibitory effects on platelet aggregation and thrombosis, these compositions are useful as preventives or remedies for diseases induced by thrombus or embolization.

(57) 要約:

2-アセトキシ-5-(α -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン又はその薬理上許容される塩とアスピリンを有効成分として含有する医薬組成物を提供する。本発明は、優れた血小板凝集抑制作用及び血栓形成抑制作用を有し、血栓又は塞栓によって引き起こされる疾病の予防又は治療剤として有用である。

WO 02/051412 A1

明細書

アスピリンを含有する医薬組成物

[技術分野]

本発明は、2-アセトキシ-5-(α -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン又はその薬理上許容される塩とアスピリンを有効成分として含有する医薬組成物[特に、血栓又は塞栓によって引き起こされる疾病の予防又は治療(特に、治療)のための医薬組成物]、医薬組成物(特に、血栓又は塞栓によって引き起こされる疾病の予防又は治療(特に、治療)のための医薬組成)を製造するための2-アセトキシ-5-(α -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン又はその薬理上許容される塩とアスピリンの使用、2-アセトキシ-5-(α -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン又はその薬理上許容される塩とアスピリンの薬理上の有効量を温血動物(特に、ヒト)に投与する疾病(特に、血栓又は塞栓によって引き起こされる疾病)の予防又は治療方法(特に、治療方法)に関する。

[背景技術]

2-アセトキシ-5-(α -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジンは、特開平6-41139号公報に記載され、優れた血小板凝集抑制作用を有する化合物である。又、アスピリンは、弱いながら血小板凝集抑制作用を有することが知られている。しかしながら、これらの薬剤を組み合わせた医薬は、知られていない。

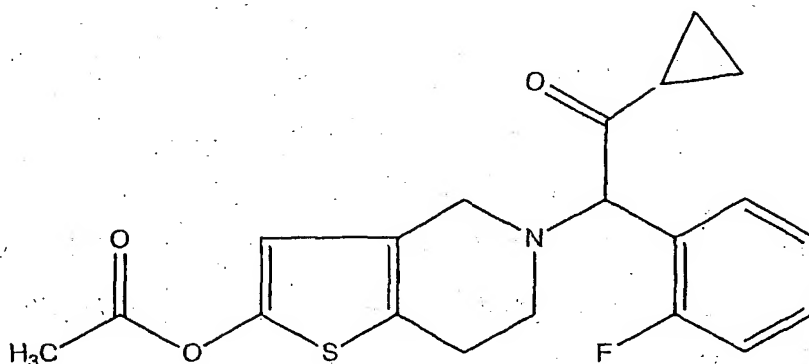
[発明の開示]

本発明者等は、さらに優れた血小板凝集抑制作用を有し、かつ、さらに毒性が少ない医薬について研究を重ねた結果、2-アセトキシ-5-(α -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン又はその薬理上許容される塩とアスピリンとを組み合わせ使用することにより、上記課題が解決されることを見出すに至った。

本発明は、2-アセトキシ-5-(α -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン又はその薬理上許容される塩とアスピリンを有効成分として含有する医薬組成物[特に、血栓又は塞栓によって引き起こされる疾病の予防又は治療(特に、治療)のための医薬組成物]、医薬組成物[特に、血栓又は塞栓によって引き起こされる疾病の予防又は治療(特に、治療)のための医薬組成]を製造するための2-アセトキシ-5-(α -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン又はその薬理上許容される塩とアスピリンの使用、2-アセトキシ-5-(α -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン又はその薬理上許容される塩とアスピリンの薬理上の有効量を温血動物(特に、ヒト)に投与する疾病(特に、血栓又は塞栓によって引き起こされる疾病)の予防又は治療方法(特に、治療方法)及び2-アセトキシ-5-(α -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン又はその薬理上許容される塩とアスピリンを同時又は時間を変えて投与するための医薬組成物[特に、血栓又は塞栓によって引き起こされる疾病の予防又は治療(特に、治療)のための医薬組成物]を提供する。

本発明の有効成分の一つである2-アセトキシ-5-(α -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン又はその薬理上許容される塩は、公知化合物であり、例えば、特開平6-

41139号公報、特願2000-205396号又は特願2000-266780号に記載されている。その平面構造式を以下に示す。



2-アセトキシ-5-(α -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジンの「薬理上許容される塩」は、例えば、弗化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、沃化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩；硝酸塩；過塩素酸塩；硫酸塩；燐酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のようなハロゲンで置換されてもよい C_1 - C_4 アルカンスルホン酸塩；ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩のような C_1 - C_4 アルキルで置換されてもよい C_6 - C_{10} アリールスルホン酸塩；酢酸、りんご酸、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、蔞酸塩、マレイン酸塩のような C_1 - C_6 脂肪酸塩；又はグリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩であり得、好適には、ハロゲン化水素酸塩又は C_1 - C_6 脂肪酸塩であり、特に好適には、塩酸塩又はマレイン酸塩である。

又、本発明の有効成分である2-アセトキシ-5-(α -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン又はその薬理上許容される塩は、大気中に放置しておくことにより、水分を

吸収したり、吸着水がついたりして、水和物となる場合があり、そのような水和物も本発明に包含される。

更に、本発明の有効成分である 2-アセトキシ-5-(α -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン等又はその薬理上許容される塩は、ある種の有機溶媒を吸収し、溶媒和物となる場合があり、そのような溶媒和物も本発明に包含される。

更に又、2-アセトキシ-5-(α -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジンは、不斉炭素を有し、それに基づく光学異性体が存在するが、それらの光学異性体及び光学異性体の混合物も本発明に包含される。

もう一つの有効成分であるアスピリンは、鎮痛解熱剤等として、周知の化合物である。

〔産業上の利用可能性〕

2-アセトキシ-5-(α -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン又はその薬理上許容される塩とアスピリンを有効成分として含有する本発明の医薬（特に、血栓又は塞栓によって引き起こされる疾病の予防又は治療のための組成物）は、優れた血小板凝集抑制作用及び血栓形成抑制作用を有し、しかも、その作用発現が早く、毒性が弱いため、例えば、安定または不安定狭心症などを含む血小板凝集によって誘発される疾患；不安定狭心症、脳虚血発作、血管形成術、血管内膜切除術もしくはステント留置後の再狭窄のようなアテローム性動脈硬化症または糖尿病に伴う血栓塞栓形成疾患のような心臓血管および脳血管系の疾患；あるいは血栓崩壊後の再血栓症、梗塞、虚血由来の痴呆、末梢動脈疾患、血液透析もしくは心房性細動に伴うまたは血管補綴もしくは大動脈-冠動脈バイパス使用の間の血栓塞栓形成疾患等のような、血栓又は塞栓によって引き起こされる疾病の予防剤又は治療剤（特に、治療剤）として有用である。

又、本発明の医薬は、温血動物用（特に、ヒト用）である。

本発明によれば、2-アセトキシ-5-（ α -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル）-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン又はその薬理上許容される塩とアスピリンは、それらが組み合わせられ、使用されることにより各々の単剤と比べ、優れた効果を示す。又、このような効果は、必ずしも2系統の薬剤が同時に体内に存在していなくてももたらされる。即ち、2系統の薬剤が同時にある程度以上の血中濃度を有さなくても効果を示すのである。推測によれば、本発明に使用される2系統の薬剤は、共に、生体内に取り込まれて受容体に到達すれば、生体内の「スイッチ」を入れる作用を果たし、従って、投与後の経過時間につれてもはやその血中濃度では作用を示さないように見えても、実際は「スイッチ」はすでに入っており、一方の系統の物質が有する血栓又は塞栓によって引き起こされる疾病の予防または治療効果が奏される。この状態において、他方の系統の薬剤が投与されると、その薬剤が有する血栓又は塞栓によって引き起こされる疾病の予防又は治療効果に加えて、先に投与された薬剤の効果が合さり、優れた効果が得られる。勿論、临床上は両系統の薬剤が同時に投与されることが便宜であり、それゆえ、2-アセトキシ-5-（ α -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル）-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン又はその薬理上許容される塩とアスピリンは、配合剤の形態で投与することができる。製剤技術上、両薬剤を物理的に同時に混合することが好ましくない場合は、それぞれの単剤を同時に投与することもできる。また、前述のとおり、2系統の薬剤は同時に投与しなくても優れた効果を奏するので、それぞれの単剤を適当な間隔を置いて相前後して投与することもできる。かかる2系統の薬剤によりもたらされる優れた効果が達成されるのに許容される最大限の2系統薬剤の投与間隔は、临床上または動物実験により確認することができる。

本発明において使用される2-アセトキシ-5-（ α -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル）-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン又はその薬理上許容される塩とアスピリンの投与ルートは、一般的に経口ルー

トである。しかし、他の投与ルート、例えば、静脈ルート等も使用され得る。従って、2系統の薬剤は、それぞれ単独で別々の単位投与形態に、又は混合して物理的に1個の単位投与形態に調製することができる。かかる単位投与形態は、たとえば、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤等であり得、以下に示すように、通常の製剤技術により調製することができる。

これらの製剤は、賦形剤（例えば、乳糖、白糖、葡萄糖、マンニトール、ソルビトールのような糖誘導体；トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、 α 澱粉、デキストリンのような澱粉誘導体；結晶セルロースのようなセルロース誘導体；アラビアゴム；デキストラン；プルランのような有機系賦形剤；及び、軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム、珪酸カルシウム、メタ珪酸アルミン酸マグネシウムのような珪酸塩誘導体；燐酸水素カルシウムのような燐酸塩；炭酸カルシウムのような炭酸塩；硫酸カルシウムのような硫酸塩等の無機系賦形剤を挙げることができる。）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムのようなステアリン酸金属塩；タルク；ビーズワックス、ゲイ蠟のようなワックス類；硼酸；アジピン酸；硫酸ナトリウムのような硫酸塩；グリコール；フマル酸；安息香酸ナトリウム；DLロイシン；ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウムのようなラウリル硫酸塩；無水珪酸、珪酸水和物のような珪酸類；及び、上記澱粉誘導体を挙げることができる。）、結合剤（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、及び、前記賦形剤と同様の化合物を挙げることができる。）、崩壊剤（例えば、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、内部架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムのようなセルロース誘導体；カルボキシメチルスターチ、カルボキシメチルスターチナトリウムのような化学修飾された澱粉・セルロース類；架橋ポリビニルピロリドン；又は上記澱粉誘導体を挙げることができる。）、乳化剤（例えば、ベントナイト、ビーガムのようなコロイド性粘土；水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウムのような金属水

酸化物；ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸カルシウムのような陰イオン界面活性剤；塩化ベンザルコニウムのような陽イオン界面活性剤；及び、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステルのような非イオン界面活性剤を挙げることができる。）、安定化剤（例えば、メチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラヒドロキシ安息香酸エステル類；クロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類；塩化ベンザルコニウム；フェノール、クレゾールのようなフェノール類；チメロサル；デヒドロ酢酸；及び、ソルビン酸を挙げることができる。）、矯味矯臭剤（例えば、通常使用される、甘味料、酸味料、香料等を挙げることができる。）、希釈剤等の添加剤を用いて周知の方法で製造される。

本発明において使用される2-アセトキシ-5-（ α -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル）-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン又はその薬理上許容される塩とアスピリンの投与量と投与比率は、個々の薬剤の活性、患者の症状、年齢、体重等の種々の条件により大幅に変化し得る。

一般的に言って、投与量（mg 薬量/回）は、経口投与の場合、1回当たり下限0.1 mg（好適には、1 mg）、上限100.0 mg（好適には、50.0 mg）であり、静脈投与の場合、1回当たり下限0.01 mg（好適には、0.1 mg）、上限50.0 mg（好適には、25.0 mg）であり、成人に対して、1日当り1乃至7回症状に応じて、それぞれを同時に、または時間を異にして別々に、投与することができる。

一般的に言って、2-アセトキシ-5-（ α -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル）-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン又はその薬理上許容される塩とアスピリンの投与量比率は、重量比で、1：500乃至500：1の範囲内である。

〔発明を実施するための最良の形態〕

以下に、実施例及び製剤例をあげて、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明の

範囲はこれらに限定されるものではない。

(実施例 1)

血栓形成抑制作用

試験動物は、7週齢のSD系雄性ラットを日本S L Cより購入して、一群6匹として使用した。

2-アセトキシ-5-(α -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジンは、特開平6-41139号に記載された方法で製造して、使用し、アスピリンは、シグマ化学(株)より購入したものを使用した。両化合物は、5% (w/v) アラビアゴム液に懸濁し、各試験動物には、1ml/kgとなるように適宜希釈して、経口投与した。

Umet suらにより報告されたラット動静脈シャント血栓モデル[Thromb. Haemost., 39, 74-83 (1978)]を若干改良した方法で試験化合物の抗血栓作用を評価した。

シャントチューブは以下のように作製した。すなわち、長さ12cmの医療用シリコンチューブ[内径: 1.5mm、外径: 2.5mm、カネカ・メディックス(株)より購入]の両端に7cmのシリコン被覆したポリエチレンチューブ[内径: 0.5mm、外径: 1.0mm、夏目製作所(株)より購入]を、0.7cmの医療用シリコンチューブ[内径: 1.0mm、外径: 1.5mm、カネカ・メディックス(株)より購入]をコネクターに用いて連結した。12cmのシリコンチューブ内に長さ10cmの手術用絹糸を設置した。

各試験動物を、ペントバルビタールナトリウム(アボットラボラトリーから購入)を40mg/kg腹腔内注射することにより麻酔し、頸静脈及び反対側の頸動脈を露出させた。ヘパリン溶液[30unit/kg、扶桑薬品工業(株)より購入]を満たしたシャントチューブをカニキュレーションして、動静脈シャントを形成した。

試験化合物を経口投与し、2時間後に血液をシャント内に循環させはじめた。血液の循環を始めてから30分後、シャントチューブをはずし、絹糸に付着した血栓重量

を測定した。結果を表1に示す。なお、成績は、平均±標準誤差 (N=6) で表示されている。

[表1]

投与化合物		血栓重量	抑制率
化合物A	アスピリン	(mg)	(%)
(mg/kg) (mg/kg)			
0	0	52.3±1.2	—
0	10	46.6±2.8	12.3±4.4
0.3	0	43.5±2.1	17.0±4.1
0.6	0	37.5±2.1	28.3±4.0
0.3	10	30.5±3.5	41.8±6.6
0.6	10	23.2±3.8	55.7±7.2

化合物A：2-アセトキシ-5-(α -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン

(製剤例1)

錠剤

化合物A	10.0mg
アスピリン	12.5mg
乳糖	175.5mg
トウモロコシデンプン	50.0mg
ステアリン酸マグネシウム	2.0mg

計 25.0mg	

上記表の処方粉末を混合し、打錠機により打錠して、1錠250mgの錠剤とする。この錠剤は必要に応じて、フィルムコーティング又は糖衣を施すことができる。

請求の範囲

1. 2-アセトキシ-5-(α -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン又はその薬理上許容される塩とアスピリンを有効成分として含有する医薬組成物。
2. 薬理上許容される塩が塩酸塩又はマレイン酸塩である請求の範囲1の医薬組成物。
3. 医薬組成物が血栓又は塞栓によって引き起こされる疾病の予防又は治療のためのものである請求の範囲1又は2の医薬組成物。
4. 医薬組成物が温血動物用の血栓又は塞栓によって引き起こされる疾病の予防又は治療のためのものである請求の範囲1又は2の医薬組成物。
5. 医薬組成物がヒト用の血栓又は塞栓によって引き起こされる疾病の予防又は治療のためのものである請求の範囲1又は2の医薬組成物。
6. 2-アセトキシ-5-(α -シクロプロピルカルボニル-2-フルオロベンジル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン又はその薬理上許容される塩とアスピリンを有効成分として含有する組成物の薬理上の有効量を温血動物に投与することを特徴とする血栓又は塞栓によって引き起こされる疾病の予防又は治療方法。
7. 薬理上許容される塩が塩酸塩又はマレイン酸塩である請求の範囲6の予防又は治療方法。
8. 温血動物がヒトである請求の範囲6又は7の予防又は治療方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/11201

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K31/4365, A61K31/616, A61P7/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K31/4365, A61K31/616, A61P7/02

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2002
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2001	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2002

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), MEDLINE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	SUGIDACHI Atsuhiko et al., The in vivo pharmacological profile of CS-747, a novel antiplatelet agent with platelet ADP receptor antagonist properties, British Journal of Pharmacology, 2000, Vol.209, No.7, pages 1439 to 1446	1-5
Y	Database CA on STN, AN.133:187474, ASAI, Fumitoshi et al., CS-747, a new platelet ADP receptor antagonist, Annual Report of Sankyo Research Laboratories, 1999, Vol.51, pages 1 to 44, abstract	1-5
Y	Saniabadi AR et al., Effect of dipyridamole alone and in combination with aspirin on whole blood platelet aggregation, PGI2 generation, and red cell deformability ex vivo in man, Cardiovascular Research, 1991, Vol.25, No.3, pages 177 to 183	1-5

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
01 April, 2002 (01.04.02)

Date of mailing of the international search report
09 April, 2002 (09.04.02)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/11201

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 6-8

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 6 to 8 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL
APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

NAKAMURA, Minoru
Shin-Tokyo Bldg
3-1, Marunouchi 3-Chome
Chiyoda-ku, Tokyo 100-8355
JAPON

JUL 15 2002

Date of mailing (day/month/year) 04 July 2002 (04.07.02)		
Applicant's or agent's file reference Y111004		IMPORTANT NOTICE
International application No. PCT/JP01/11201	International filing date (day/month/year) 20 December 2001 (20.12.01)	
		Priority date (day/month/year) 25 December 2000 (25.12.00)
Applicant SANKYO COMPANY, LIMITED et al		

1. Notice is hereby given that the International Bureau has **communicated**, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this notice:

KR,US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:

AU,BR,CA,CN,CO,CZ,EP,HU,ID,IL,IN,MX,NO,NZ,PH,PL,RU,SG,SK,VN,ZA

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 04 July 2002 (04.07.02) under No. WO 02/51412

4. **TIME LIMITS** for filing a demand for international preliminary examination and for entry into national phase

The applicable time limit for entering the national phase will, **subject to what is said in the following paragraph** be **30 MONTHS** from the priority date, not only in respect of any elected Office if a demand for international preliminary examination is filed before the expiration of **19 months** from the priority date, but also in respect of any designated Office, in the absence of filing of such demand, where Article 22(1) as modified with effect from 1 April 2002 applies in respect of the designated Office. For further details, see PCT Gazette No.44/2001 of 1 November 2001, pages 19926, 19932 and 19934, as well as the PCT Newsletter, October and November 2001 and February 2002 issues.

In practice, **time limits other than the 30-month time limit** will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain designated or elected Offices. For **regular updates on the applicable time limits** (20,21,30 or 31 months, or other time limit), Office by Office, refer to the PCT Gazette, the PCT Newsletter and the PCT Applicant's Guide, Volume II, National Chapters, all available from WIPO's Internet site, at <http://www.wipo.int/pct/en/index.html>.

For filing a **demand for international preliminary examination**, see the PCT Applicant's Guide, Volume I/A, Chapter IX. Only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination (at present, all PCT Contracting States are bound by Chapter II.)

It is the applicant's **sole responsibility** to monitor all these limits.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer J. Zahra
Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Telephone No. (41-22) 338.91.11

